

学位授与番号	甲第 1917 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 22 日
氏 名	音羽 勘一
学位論文題目	Altered interaction between plasminogen activator inhibitor type 1 activity and sympathetic nerve activity with aging (加齢が plasminogen activator inhibitor type 1 活性と交感神経活動の相互関係に及ぼす影響について)
論文審査委員	主 査 教 授 山岸 正和 副 査 教 授 中尾 眞二 多和 陽

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

加齢による凝固線溶系の異常と交感神経活動の亢進が、心血管イベントの発症に深く関与していることが示されている。特に、これまでの疫学研究から、plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) の上昇やカテコールアミンの上昇は、心血管イベントを起こす独立した危険因子であることが示されている。これまで我々は、マイクロニューログラフィー法により、中枢から末梢への筋交感神経活動 (muscle sympathetic nerve activity : MSNA) を時間的定量的に評価し、交感神経活動の直接的測定法として使用してきた。そこで、下半身陰圧負荷 (lower body negative pressure : LBNP) による反射性交感神経活動の亢進が凝固線溶系に及ぼす影響を、若年者、高齢者それぞれにおいて検討した。

【対象と方法】若年健康男性 16 名 (平均年齢 26.1 ± 1.3 歳)、高齢者 10 名 (男性 9 名、女性 1 名 平均年齢 56.9 ± 1.9 歳) を対象とした。安静臥床後、心電図モニターにより心拍数を、橈骨動脈より非観血的動脈圧を、腓骨神経に high impedance microelectrode を刺入し MSNA を連続記録した。MSNA の評価は 1 分間当りのバースト数 (burst rate : BR) および 100 心拍あたりのバースト数 (burst incidence : BI) で行った。10 分の安静後、血液検査を行い、その後、LBNP を -40mmHg で 30 分間行い、それぞれ負荷前後で PAI-1 活性、t-PA 活性を測定し比較した。

【結果】① LBNP により、若年者、高齢者共に、心拍数は有意に増加し、収縮期血圧は有意に低下し、BR と BI は共に有意に上昇した。② 高齢者では、LBNP により t-PA 活性、PAI-1 活性ともに有意に上昇した (それぞれ  $5.2 \pm 0.5 \rightarrow 7.3 \pm 1.2$  IU/ml,  $2.85 \pm 0.68 \rightarrow 4.06 \pm 0.73$  U/ml,  $p < 0.01$ )。一方、若年者では、t-PA 活性は上昇傾向にあったが、PAI-1 活性は不変であった (それぞれ、 $3.4 \pm 0.3 \rightarrow 3.8 \pm 0.5$  IU/ml,  $2.27 \pm 0.47 \rightarrow 2.11 \pm 0.43$  U/ml)。③ 高齢者における BR と PAI-1 活性には、 $r=0.47$  の有意な正の相関を認めた。しかし、高齢者における MSNA と t-PA 活性との間に相関関係は見られなかった。また、若年者における MSNA と t-PA 活性、PAI-1 活性との間に相関は見られなかった。

【結語】以上より、若年者と高齢者において、反射性交感神経活動の亢進による線溶系の反応に違いが見られた。特に、加齢により、PAI-1 活性と反射性交感神経活動には、有意な正の相関が見られた。

本研究は、加齢による線溶系の異常と交感神経活動の亢進が、心血管イベントの発症に深く関与している直接的なメカニズムの一つであることを示唆するものであり、学位に値するものと評価された。